

Beschrieb Kolonkarzinom-Screening-Programm (KKSP) Uri 2013 bis 2015

1. Ausgangslage

In der Schweiz erkranken jährlich über 4'000 Leute an Kolonkarzinomen (Darmkrebs) und stets noch sterben 1'600 Personen jedes Jahr daran. 60 von 1'000 Männern und 37 von 1'000 Frauen werden in ihrem Leben an einem Darmkrebs erkranken und ca. 40 % später daran sterben. Bei familiärer Belastung, aber auch bei Rauchern und stark Übergewichtigen ist das Risiko deutlich höher. Zusätzlich gibt es spezielle Risikogruppen wie Leute mit familiären Tumorsyndromen, mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder einer Hämochromatose, die noch weit mehr gefährdet sind. Der Darmkrebs betrifft dabei in erster Linie Leute im Alter über 50 Jahre, bei Vorliegen von Risikofaktoren teilweise schon wesentlich jüngere.

Wir wissen, dass Leute, bei denen der Darmkrebs in einem frühen Stadium gefunden wird, eine sehr grosse Chance haben, davon geheilt zu werden, während im fortgeschrittenen Stadium die Prognose schlecht ist. Zusätzlich wissen wir, dass ein wesentlicher Teil des Darmkrebses aus Polypen (Adenomen) entsteht, die langsam über wahrscheinlich 10 Jahre im Darm heran wachsen und teilweise schlussendlich bösartig werden. Durch die Spiegelung des Dickdarmes (Kolonoskopie) erhofft man sich seit längerem, dass der Darmkrebs nicht nur früh erfasst werden könnte, sondern dass durch Entfernung dieser vorangehenden Polypen die Entstehung des Krebses sogar verhindert werden könnte. Drei grosse randomisierte kontrollierte Studien in England, Norwegen und den USA bewiesen in den letzten drei Jahren, dass dies effektiv möglich ist. In diesen Studien wurde allerdings nur der letzte Teil des Darmes endoskopisch untersucht (Sigmoidoskopie) und der Effekt war demzufolge auch vorwiegend auf den Endteil des Darmes beschränkt. Ob die Endoskopie allerdings im ganzen Darm etwas nützt, war bislang unsicher, da gerade im proximalen Darm auch andere Krebs Entstehungsmechanismen als die Polyp-Karzinom-Sequenz wichtig sind. Die bisherigen diesbezüglichen Untersuchungen wiesen erhebliche methodologische Mängel auf.

2. Urner Darmkrebscreening im Jahr 2001

Im Jahre 2000 wurde unter der Leitung von Prof. Dr. med. Urs Marbet in Uri, Glarus und im Vallée de Joux eine prospektive Darmkrebsvorsorgestudie gestartet. Diese Studie wurde später in Glarus und Uri fortgesetzt. Sämtlichen Personen dieser Region im Alter von 50 bis 80 Jahren wurde ein Darmkrebs-Vorsorgeuntersuch angeboten mit den damals als wirksam geltenden Methoden:

- die Stuhluntersuchung mittels Hämoccult auf occultes Blut
- die Enddarmspiegelung (Sigmoidoskopie)
- die volle Dickdarmspiegelung (Kolonoskopie)

Insgesamt wurden 22'818 Personen angeschrieben und in die Studie eingeschlossen.

2'731 (12%) Personen erklärten sich mit einer Vorsorgeuntersuchung einverstanden. Von den drei angebotenen Methoden erwies sich dabei die Kolonoskopie als die bei weitem beliebteste. 74 % (2'044 Personen, davon 1'071 Männer und 973 Frauen) wählten die volle Dickdarmspiegelung als Screeningmethode. Diese hohe Zahl erlaubte uns in der Folge, den Effekt dieser Spiegelung auf die spätere Inzidenz der Karzinome und die Mortalität zu überprüfen. Glücklicherweise waren die Geschlechterverteilung, das Alter, die Berufe, die Familien-Anamnese, das Gewicht und die Lebensgewohnheiten in den beiden Gruppen, also Personen, die eine Dickdarmspiegelung wählten (2'044) und Leuten, die nicht am Screening-Programm teilnehmen wollten (20'774), vergleichbar.

2.1 Ergebnisse der Urner Studie:

Bei den 2'044 Personen, die eine Koloskopie gewählt hatten, wurde insgesamt bei 11 Patienten ein Karzinom, bei 7 eine high grade Dysplasie (=Carcinoma in situ / „unmittelbar beginnender Krebs“) und bei 8.5% grosse „advanced adenomas“ gefunden. Sämtliche Polypen wurden abgetragen. Das gefundene Karzinom war bei 72 % in einem Frühstadium mit exzellenten Heilungschancen (Stadium I), was bei Karzinomen, die bei Leuten ohne Screening gefunden wurden, nur bei 19.7% der Fall war. Da die Karzinome mittels Screening bei noch beschwerdefreien Leuten in einem weit früheren Stadium gefunden wurden, konnte die Darmkrebs bedingte Mortalität sogar um beinahe 90 % reduziert werden (adjusted OR 0.12; 95% CI, 0.01-0.93; $P < 0.04$). Dies heisst, dass die Gefahr, am entdeckten Krebs später sterben zu müssen, um 90% geringer war. Das spätere Auftreten eines Darmkrebses während der folgenden gut 6 Jahre wurde dank Abtragung der gutartigen Vorstufen bei der Darmspiegelung um beinahe 70% reduziert (adjusted odds ratio 0.31; 95% confidence interval 0.16 – 0.59; $p < 0.001$). Diese Studie in Uri und Glarus ist weltweit die erste Studie in einer geschlossenen Bevölkerungskohorte, die dies aufzeigen konnte. Dabei muss allerdings ergänzt werden, dass alle Personen, bei denen ein Polyp gefunden wurde, den Richtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie entsprechend, später endoskopisch mittels Darmspiegelung nachkontrolliert wurden.

Im Rahmen der Studie brauchte es 100 Dickdarmspiegelungen, um ein Karzinom (inkl. sogenannten Carcinoma in situ) zu finden. Mittels 150 Dickdarmspiegelungen konnte ein Tu-

mor bedingter Todesfall verhindert werden. Als Vergleich kann die Effizienz der Stuhluntersuchung auf verborgenes Blut mittels Hämoccult erwähnt werden, bei dem ein Todesfall verhindert wird, wenn 1'000 Personen während 10 Jahren regelmässig gescreent werden.

Die Dickdarmspiegelung ist eine invasive Untersuchung, so dass es leider auch zu Komplikationen kommen kann. Auf 500 Spiegelungen trat eine schwerere Komplikation auf (3 Personen hatten eine schwere Blutung und 1 eine schwere Darmwandverletzung), wobei im Rahmen der Studie glücklicherweise weder eine Operation noch eine Bluttransfusion notwendig waren. Aufgrund der Studiendaten kann geschätzt werden, dass einer auf 2 - 4'000 Dickdarmspiegelungen wegen einer Komplikation operiert werden muss und theoretisch dürfte wahrscheinlich eine Spiegelung auf 300'000 mit einem tödlichen Zwischenfall enden.

Die Daten dieser Urner Studie konnten auch in namhaften internationalen Fachzeitschriften publiziert werden (Marbet UA, Bauerfeind P, Brunner J, Dorta J, Valloton JJ, Delco F: Endoscopy 2008; 40: 650 und Manser CN, Bachman LM, Brunner J, Hunold F, Bauerfeind P, Marbet UA: GIE 2012: online veröffentlicht; in press).

3. Bestrebungen auf schweizerischer Ebene

Diese Studiendaten haben auch entscheidend dazu beigetragen, dass die Krebsliga Schweiz zurzeit beim Bundesamt für Gesundheit (BAG) versucht, das Darmkrebs-Screening zu einer Pflichtleistung für Krankenkassen zu erheben, wie dies in anderen Ländern bereits der Fall ist. Es ist anzunehmen, dass es allerdings bis zur Einführung eines Bevölkerungs-Screenings in der Schweiz noch einige Jahre dauern dürfte.

4. Kolonkarzinom-Screening-Programm (KKSP) Uri 2013 bis 2015

4.1. Wieso ein Urner Kolonkarzinom-Screening-Programm?

Dass ein KKSP mit verschiedenen Methoden sowohl das Auftreten des Darmkrebses wie auch die Gefahr, dass die Leute daran sterben müssen, entscheidend verändern kann, ist heute durch zahlreiche Untersuchungen belegt. Die Darmkrebs-Vorsorgestudie in Uri und Glarus zeigte (siehe Punkt 2), dass mittels Darmspiegelung die Gefahr, dass später ein Darmkrebs entsteht, um beinahe 70% und die Gefahr, dass man daran stirbt sogar um beinahe 90% vermindert werden kann. Dies heisst, dass nach einer derartigen Vorsorgeuntersuchung statt 60 von 1000 Männern nur mehr 19 und statt 37 von 1000 Frauen nur mehr 12 später am Krebs erkranken. Da der Krebs dabei meist im Frühstadium gefunden wird, wür-

den von diesen 1'000 Männern und 1'000 Frauen nur mehr 5 statt 40 Leute am Krebs sterben.

Die Behandlung des Krebses wird immer teurer. Deshalb sind die Gesamtkosten für die Vorsorge kaum mehr höher als jene für die Behandlung der bereits fortgeschrittenen Krebsleiden, die ohne Vorsorge nötig werden.

Derart gute Resultate sind allerdings nur bei exzellenter Untersuchungsqualität möglich. Die Darmkrebs-Vorsorgestudie in Uri und Glarus zeigte, dass in Uri die notwendige Qualität geboten wird. Dank Medikamenten und besserer Technik ist die Darmspiegelung heute meistens beschwerdearm. Komplikationen können aber vorkommen. Bei einer von 500 Darmspiegelungen kam es in der Studie in Uri und Glarus zu schweren Blutungen oder einer Darmwandverletzung, glücklicherweise ohne dass je eine Bluttransfusion oder eine Operation nötig wurde. Aber auch dies könnte sehr selten passieren.

Gibt es andere Möglichkeiten für Leute, die beispielsweise Angst vor einer Darmspiegelung haben? Der Darmkrebs führt oft zu minimalen von Auge nicht sichtbaren Blutungen. Mittels regelmässiger Untersuchung des Stuhles auf unsichtbares Blut (Haemoccult Test) kann der Krebs teils früher entdeckt werden. Dies wurde in riesigen Bevölkerungsstudien bewiesen. Verbesserte immunologische Teste zeigen hierzu vielversprechende verbesserte Resultate. Positive Befunde müssen dann jedoch durch eine Darmspiegelung weiter abgeklärt werden, obwohl nicht immer ein Krebs dahinter steht. Leider kann mit diesen Methoden der Krebs auch verpasst werden. Deshalb bleibt zumindest zur heutigen Zeit die sicherste Vorsorge des Darmkrebses die qualitativ hochstehend durchgeführte Darmspiegelung.

Die Erfahrungen, die in Uri im Rahmen der Studie gemacht wurden, brachten viele kantonspezifische Erkenntnisse, die für ein erfolgreiches KKSP wichtig sind. Wir kennen heute die Qualität und die Gefahren der Vorsorgeuntersuchungen, wir kennen die Belastung der einzelnen Institutionen und der Praktiker und können deshalb die Machbarkeit besser abschätzen und wir kennen auch die Akzeptanz in der Bevölkerung und potentielle Hindernisse, die Leute vor einer Teilnahme zurückschrecken lassen. Dieses spezifische Fachwissen speziell im Kantonsspital Uri auf diesem Gebiet würde erlauben, ein Darmkrebs-Vorsorgeprogramm ohne die Schaffung von vielen neuen Strukturen mit relativ geringen Initial- und Betriebskosten zu starten. Eines der grössten Hindernisse bei einem Vorsorgeprogramm ist die fehlende Akzeptanz in der Bevölkerung und die deshalb ungenügende Teilnahme. Dank der Urner Darmkrebsstudie wurde das Bewusstsein des Darmkrebsproblems generell bei den Leuten geweckt, ohne dass dieses Wissen zu Verbreitung von Angst oder gar Panik geführt hatte. Die kritische objektive Information hatte sicher dazu beigetragen. Dieses Bewusstsein in der Bevölkerung ist entscheidend für die Akzeptanz eines derartigen Programmes.

In vielen umgebenden Ländern Europas, aber auch in den USA wurden Programme aufgestellt, um die Gefahr des Darmkrebses zu vermindern. Auch die Krebsliga Schweiz hat zusammen mit zahlreichen Fachorganisationen beim Bundesamt für Gesundheit (BAG) einen Antrag zur Übernahme der Darmkrebsvorsorge als Pflichtleistung der Krankenkassen eingereicht. Prof. Marbet vom Kantonsspital Uri arbeitet als Fachexperte hierbei mit. Aller Voraussicht nach dürfte es jedoch noch einige Jahre dauern, bis ein derartiges Programm Schweiz weit effektiv eingeführt wird. Aus diesem Grunde sind zurzeit auch im Kanton Waadt Bestrebungen im Gang, die Darmkrebsvorsorge auf kantonaler Ebene bereits zu etablieren. Die im Kanton Uri vorgeschlagenen Vorsorgemethoden entsprechen Methoden, die auch die Krebsliga Schweiz dem BAG vorgeschlagen hat.

4.2. Methode

Ein Darmkrebs - Screening (Vorsorgeuntersuchung) wird nur bei Leuten durchgeführt, die keinerlei Beschwerden haben und die in den vorausgehenden Jahren noch keine Darmspiegelung aus irgendwelchen Gründen hatten. Leute mit Beschwerden müssen adäquat abgeklärt werden, ungeachtet der vorangegangenen Untersuchungen. Leute, die aus irgendeinem Grund bereits eine unauffällige Darmspiegelung hatten und aktuell keine Beschwerden haben, brauchen frühestens nach zehn Jahren eine erneute Vorsorgeuntersuchung, sofern nicht spezielle Risikofaktoren bestehen (vor allem familiäre Belastung). Da der Darmkrebs in Regel erst nach dem 50. Lebensjahr auftritt, richtet sich die Darmkrebsvorsorge an beschwerdefreie Leute im Alter über 50. Bei massiver familiärer Tumorbelastung muss die Vorsorge teils bereits viel früher einsetzen. Leute mit einer familiären Tumorbelastung müssen dies mit ihrem Hausarzt oder einem Spezialisten besprechen.

Aufgrund der aktuellen Datenlage kann das endoskopische Screening mittels Darmspiegelung heute als bewiesen wirksam angesehen werden. Da es eine invasive Methode ist, bei der auch Komplikationen auftreten können, wäre es wünschenswert, eine zweite gute Methode für Leute zur Hand zu haben, die keine Endoskopie wünschen. Eine Methode, die ohne invasive Untersuchung möglichst viele Patienten, die einen Darmkrebs haben, frühzeitig entdecken kann und andererseits möglichst wenige Tumorpatienten verpasst. Jüngere Daten zeigen, dass dies am ehesten mittels eines immunologischen Stuhltests auf verborgenes Blut erreicht werden kann. Hiermit kann der Darmkrebs oft ebenfalls in einem frühen noch heilbaren Stadium gefunden werden. Diese Stuhlteste müssen jedoch mindestens alle zwei Jahre wiederholt werden. Nicht alle immunologischen Stuhlteste sind allerdings gleichwertig. Für ein kantonales Vorsorgeprogramm wird man sich möglichst auf einen, einen qualitativ

guten Test einigen müssen (beispielsweise der semiquantifizierte Test OC Sensor Eiken Chemicals oder der immoCARE-C). Personen mit einem positiven Stuhltest müssen anschliessend mittels Darmspiegelung weiter abgeklärt werden. Leider werden mit derartigen Stuhltesten auf verborgenes Blut gewisse Tumoren verpasst und es müssen bei dieser Vorsorgeuntersuchung auch einige Leute mittels Darmspiegelung untersucht werden, bei denen schlussendlich kein Darmkrebs gefunden wird. Diese Screeningmethode dient primär der Früherkennung von Karzinomen. Im Gegensatz zur Darmspiegelung, bei der Tumorstufen abgetragen werden können, bevor sie bösartig werden, können mittels der Stuhlteste nur wenige Tumoren verhütet werden, da selbst grosse gutartige Tumorstufen mit diesen Testen meist verpasst werden.

Nebst der Teilnahmerate ist bei einem Darmkrebs-Vorsorgeprogramm die gute Qualität der Untersuchungen entscheidend. Diese kann bei der immunologischen Stuhluntersuchung auf Blut beispielsweise durch den Einsatz von automatisierten semiquantitativen Auswertungsgeräten (OC Sensor Eiken Chemicals) gesichert werden. Bei der Koloskopie müsste die Vorbereitung, die Vollständigkeit der Untersuchung bis ins Coekum (Beginn des Dickdarmes) und die Anzahl der entdeckten Polypen zur Qualitätssicherung protokolliert werden. Letztere gelten als Parameter für die Sorgfalt der Untersuchung.

4.3. Ablauf

Das Urner Darmkrebs-Vorsorgeprogramm soll vorerst drei Jahre (2013 bis 2015) dauern, maximal aber bis ein schweizerisches Darmkrebs-Screening-Programm eingeführt wird. Es kann davon ausgegangen werden, dass bis dahin auch Schweiz weit ein Darmkrebs-Vorsorgeprogramm angeboten wird.

Es ist folgender Ablauf vorgesehen:

Massnahme	Zuständig
<p>1. Während drei Jahren (2013 bis 2015) werden alle Urner Einwohner, die das 50. Lebensjahr erreichen (zirka 600 Personen pro Jahr) schriftlich über das kantonale Kolonkarzinom-Screening-Programm informiert. Zudem wird über die Urner Presse die Altersgruppe der 50 bis 74-Jährigen über das Urner Darmkrebs-Vorsorgeprogramm informiert.</p> <p>Es wird eine freiwillige einmalige endoskopische Untersuchung des Dickdarmes (Darmspiegelung bzw. Koloskopie) im Kantonsspital Uri (KSU) oder eine Vorsorge mittels immunologischer</p>	Amt für Gesundheit

Massnahme	Zuständig
<p>Untersuchung des Stuhles auf verborgenes Blut alle zwei Jahre angeboten. Die immunologischen Teste können beim Hausarzt oder beim Kantonsspital Uri bezogen werden. Die Auswertung erfolgt zentralisiert im Kantonsspital Uri.</p>	
<p>2. Die Personen, die am Vorsorgeprogramm teilnehmen möchten, melden sich bei ihrem Hausarzt oder direkt beim KSU. Dabei wird mittels Fragebogen geklärt, dass keinerlei Bauchbeschwerden oder andere Tumorsymptome bestehen, noch dass während der letzten zehn Jahre bereits eine Vorsorgeuntersuchung mittels Darmspiegelung durchgeführt wurde. Erstere müssten adäquat abgeklärt werden und letztere hätten keine Berechtigung für eine erneute Vorsorge.</p> <p>Leute, die sich für eine Darmkrebsvorsorge entscheiden, erhalten einen Fragebogen bezüglich Risikofaktoren, der im Kantonsspital Uri gesammelt wird.</p> <p>Je nach gewählter Methode wird der immunologische Stuhltest abgegeben oder mit dem Kantonsspital Uri ein Termin für die Darmspiegelung vereinbart.</p>	<p>KSU und Hausärzte</p>
<p>3. Das KSU wertet die immunologischen Stuhlteste aus respektive führt die endoskopische Vorsorgeuntersuchungen (Kolonoskopie) durch. Die Leute erhalten im KSU eine spezielle Fallnummer. Personen, die einen positiven immunologischen Stuhltest haben, wird dringend empfohlen, eine Darmspiegelung durchführen zu lassen.</p> <p>Personen mit negativem immunologischem Stuhltest wird nach zwei Jahren ein neuer Stuhltest zugestellt.</p> <p>Bei der Darmspiegelung (Kolonoskopie) werden die Befunde schriftlich festgehalten, allfällige Polypen nach Möglichkeit abgetragen und allfällige Komplikationen registriert.</p> <p>Der schriftliche Befund der Kolonoskopie wird dem Hausarzt zugestellt. Zusätzlich werden die Befunde zur Qualitätssicherung extern festgehalten (siehe 4.).</p>	<p>KSU</p>
<p>4. Pro Untersuchung wird ein Datensatz erstellt und (jährlich) an LUSTAT geschickt.</p>	<p>KSU</p>
<p>5. LUSTAT erfasst die Daten und macht pro Jahr eine Auswertung (Datencontrolling)</p>	<p>LUSTAT</p>

4.4. Kosten und Finanzierung

a. Datenerfassung, -plausibilisierung und -auswertung (durch LUSTAT)

Initialkosten im ersten Jahr: zirka 67'000 Franken

Jährlich wiederkehrend Kosten ab 2. Jahr: zirka 5'500 Franken

b. Untersuchungen im Kantonsspital Uri

Reine Vorsorgeuntersuchungen werden grundsätzlich nicht von den Krankenversicherungen übernommen. Falls aber bei der Vorsorgeuntersuchung relevante Befunde gefunden werden wie Adenome, die abgetragen werden müssen, ein Krebsleiden oder eine schwere Divertikulose, übernehmen die Krankenversicherung die Untersuchung als Abklärung inklusive darauffolgende Behandlungen.

Es ist davon auszugehen, dass pro Jahr insgesamt rund 300 Spiegelungen im KSU im Rahmen des Screening-Programms durchgeführt werden. Davon werden rund 100 bis 200 Spiegelungen nicht von den Krankenversicherungen übernommen und der Kanton muss für diese Kosten aufkommen. Dies verursacht für den Kanton rund 500 Franken pro Spiegelung bzw. rund 100'000 Franken pro Jahr.

Es laufen zurzeit noch Abklärungen, ob allenfalls die Krankenversicherer im Rahmen des vorliegenden Darmkrebs-Vorsorgeprogramms trotzdem zumindest einen Teil der nicht-KVG-pflichtigen Kosten übernehmen. Dies würde den Kantonsbeitrag entsprechend reduzieren. Für die Druck- und Kopierkosten der notwendigen Formulare sowie für weitere administrative Aufwendungen fallen im Kantonsspital Uri zusätzliche Kosten von rund 5'000 Franken pro Jahr zu Lasten des Kantons an.

c. Interner Aufwand für das Amt für Gesundheit

Der administrative Aufwand für das Amt für Gesundheit (Versand der Briefe an die 50-Jährigen) ist mittel. Er kann mit den bestehenden personellen Ressourcen bewältigt werden.

d. Kantonsbeiträge

Für den Kanton fallen somit aus a) und b) folgende geschätzten Beiträge an:

2013: CHF 175'000 (inkl. Initialaufwand durch LUSTAT)

2014: CHF 115'000

2015: CHF 115'000

Total: CHF 405'000

4.5. Datenschutz

Herr Eros Tomasini, Datenschutzbeauftragter des Kantons Uri, hat mittels Schreiben vom 17. Februar 2000 die Einhaltung der Datenschutzbestimmungen der Kolonkarzinom Vorsorgestudie überprüft und bestätigt.

Altdorf,12. September 2012

.....

Prof. Dr. U. Marbet

Studienleiter der Darmkrebsvorsorgeuntersuchung von Uri und Glarus